

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

744

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard, Paul, Léon FEVRIER

Pharmacien

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de la Seine

Pharmacien de l'Hôpital de Gonesse

Né le 21 Août 1925 au HAVRE (Seine-Maritime)

présentée et soutenue publiquement le

TUBERCULOSE PULMONAIRE ET ACTH

*Essai d'interprétation biologique et anatomique
de l'hormonothérapie*

Président : Monsieur Et. BERNARD (Professeur)

D. P. TAIB

8 Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI*

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Bernard, Paul, Léon FEVRIER

Pharmacien

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de
la Seine

Pharmacien de l'Hôpital de Gonesse

né le 21 août 1925 au Havre (Seine Maritime)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

TUBERCULOSE PULMONAIRE ET ACTH

Essai d'interprétation biologique et anatomique
de l'hormonothérapie.

--:-

Président : Monsieur Et. BERNARD (Professeur)

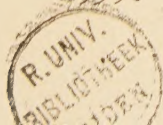
--:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir-Delavigne

PARIS

1959.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN

Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR

Jean VERNE

I.- PROFESSEURS.

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DEIMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G)
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	GAUDART-d'ALLAINES (E.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHEAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu BARIETY (M)
	(Lariboisière SOULIE (P)
	(Pitié DREYFUS (G)
	(St-Intoine KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Cliniques	(Baudelocque LACOMME (M)
obstétricales	(Port-Royal N...
	(Tarnier VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérap. chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérap. médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités ch. à t. pers.	DEPARIS

MM.

Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t. pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (chaire à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
	(BUSSER (F)
Anatomie pathologique	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A)pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P)pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J)m.conf.
	(SCHAPIRA(G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F)m.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)

MM.

Dermato-Symphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G)
	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
	(CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT(L)pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
	(BRUMPT (L.C)pr.s.ch.
Parasitologie	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch)
Pathologie chirurgicale	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G)agr.per.
	(LORTAT-JACOB(J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MÉRCADIER

MM.

Pathologie chirurgicale.....	(PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G) SCHNEIDER (J) (CROSNIER (J) (HARTMANN (L) (LOEPER (J) (MAURICE (J) (PLAS (F) (RICHET (G) (AUSSANNAIRE (M) (BOUR (H) (BOUVIER (J) (BOUVRAIN (Y) (BRICAIRE (H) (BRISSAUD (H) (BROCARD (H) (BUGE (A) (CASTAIGNE (P)m.conf. (CATINAT (J) (CONTAMIN (F) (COURV (C) (FREZAL (J) (HOUSSET (E) (LAROCHE (Cl) (LESOBRE (R) (MACREZ (C) (NICK (J) (PEQUIGNOT(H)m.conf. (ROYER (P) (WOLFROMM (R) (JOSEPH (R) (MANDE (R) (MOZZICONACCI (P) (POLONOVSKI (C) (ROSSIER (A) (LEVY (Melle J)pr.s.ch. (BOISSIER (J) (LECHAT (P) (PARROT (J)pr.s.ch. (DEJOURS (P) (GOUGEROT (L)m.conf. (KELLERSHON KREIS (B) PICHOT (P) DUCHE (D)
Pathologie exotique.....	
Pathologie expérimentale.....	
Pathologie médicale.....	
Pédiatrie-Puériculture	
Pharmacologie	
Physiologie.....	
Physique médicale	
Pneumo-phthisiologie	
Psychiatrie	
Psychiatrie infantile	

Rhumatologie.....DELBARRE (F).....
 (CERNEA (P))
 Stomatologie.....CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
 (GRELLET (M))
 Thérapeutique.....(CHASSAGNE (P))
 (LAMOTTE (M))
 Urologie.....QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
 DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P))	Clinique neuro-	
	(AMELLENE (A))	rhumatol.....	SEZE (S.de)
	(HUGUIER (J))		(GRASSET (J))
Clinique	(LEGER (I))		(LEPAGE (F))
chirurg.	(OLIVIER (C))	Clinique obsté-	(MAYER (M))
	(PADOVANI (P))	tricale.....	(MERGER (R))
	(POILLEUX (F))		(RAVINA (J))
	(ROUX (M))	Clinique oph-	(DESVIGNES (P))
	(VERNE (J.M))	talmologique (	OFFRET (G))
	(HAGUENEAU (J))	Clinique oto-	
	(pr.s.ch.	rhino-laryng.....	MADURO (R)
	(BOUDIN (G))	Clinique pédia-	
Clinique	(CONTE (M))	trique et pué-	
médic.	(DOMART (A))	riculture.....	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P))	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M))	chiatrique.....	BARUK (H)
	(RAMBERT (P))	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S))	logique.....	KUSS (R)
	(TURIAF (J))		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES
 ETRANGERES

Bactériologie.....MM. HAUDUROY (P)Pr.s.ch.
 Biochimie médicale.....ETTORI (J)Pr.à t.pers.
 Pathologie chirurgicale.....RUDLER (J) Pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté.....M. LENA (J)
 Secrétaires.....Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL(G)
 Melle HURE (A)
 Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque.....M. le Dr.HAHN (A)
 Conservateurs.....Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
 Bibliothécaires.....Mme CONTET (J),Melles LAURENT (H),
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées,doivent être considé-
 rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents,

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

A ma Belle-Mère,

Avec mes plus affectueux
sentiments.

A ma Femme et à mes quatre enfants,

Avec toute ma tendresse.

A ma Soeur, à mes Beaux-Frères et
à mes Belles-Soeurs.

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Professeur de clinique de pneumo-phtisio-
logie à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur FORGEARD

Qui guida nos premiers pas
dans nos études médicales.

Avec toute notre amitié.

A Monsieur le Docteur PARIS

En remerciement de ses
conseils et de son aide
aussi amicale que précieuse.

A Monsieur le Docteur ROUJEAU

Qui a bien voulu nous confier
le sujet et la réalisation
de ce travail.

Nous l'en remercions très
vivement ainsi que de
l'amitié qu'il veut bien
nous témoigner.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommages respectueux.

A Messieurs les Membres de mon Jury
de Thèse.

TUBERCULOSE PULMONAIRE ET ACTH

Essai d'interprétation biologique et anatomique
de l'hormonothérapie

INTRODUCTION

-:-

Jusqu'en 1952 environ les essais d'utilisation de l'hormone adrénocorticotrope et des hormones cortico-surrénales dans le traitement de la tuberculose aboutirent pour la plupart à des échecs, tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique.

Depuis, une étude plus serrée a permis d'obtenir expérimentalement des résultats plus favorables en utilisant des doses mieux adaptées à l'organisme animal, tandis que sur le plan clinique l'action favorable de l'ACTH et des corticoïdes associés à l'antibiothérapie était reconnue dans certaines formes particulières de tuberculose.

L'amélioration des signes généraux et des signes fonctionnels notée unanimement, l'évolution bactériologique et l'évolution radiologique plus ou moins favorables ne permettaient pas de faire d'une façon rigoureuse la part de l'hormonothérapie à côté de celle de l'antibiothérapie indispensable.

Nous ne pouvons mieux faire que de citer les conclusions du rapport d'Even et collaborateurs sur "la place des hormones hypophyso-surrénales dans le traitement de la tuberculose" :

"L'ACTH et la cortisone ont une action décisive dans toutes les formes aiguës récentes

et évolutives de l'inflammation tuberculeuse.

Les résultats les plus substantiels sont obtenus dans les tuberculoses aiguës des séreuses, dont la guérison peut être assurée rapidement, quelle que soit la localisation, avec un minimum de séquelles. L'administration d'ACTH en perfusions intra-veineuses semble, dans ce cas, représenter une méthode de choix en raison de sa rapidité d'action. La voie locale ne saurait être conseillée ; car l'irritation provoquée par les injections peut, soit provoquer la transformation purulente de l'épanchement, soit majorer les séquelles. Pour les tuberculoses pulmonaires, on peut obtenir en trois semaines, le nettoyage des infiltrats et des nodules récents. Quant aux cavités, ou bien elles disparaissent, ou bien elles subissent progressivement une transformation bulleuse par nettoyage des lésions péricavitaires. Elles sont désormais accessibles à la poursuite du traitement antibiotique ou à la collapsothérapie, et peuvent guérir avec un minimum de séquelles. Les tuberculoses chroniques représentent une indication beaucoup plus discutable. L'hormonothérapie peut être utilisée dans trois circonstances : les tuberculoses séreuses chroniques, dont on peut seulement espérer l'assèchement durable grâce à l'administration à la fois locale et générale ; les tuberculoses pulmonaires s'accompagnant de réactions d'intolérance aux antibiotiques ; les tuberculoses sévères par leur retentissement sur l'état général. Dans ce dernier cas, l'ACTH ou la cortisone permettent de préparer les malades à une éventuelle intervention".

Plusieurs auteurs, en particulier Roujeau et Commare, à Paris ont étudié l'élimination

urinaire des corticoïdes chez les tuberculeux traités par l'ACTH cherchant à préciser d'une part la conduite du traitement hormonal, d'autre part le mode d'action de l'ACTH et des corticoïdes. Ils ont abouti aux conclusions suivantes :

- L'élimination des corticoïdes est dans l'ensemble basse avant la mise en action de l'hormone hypophysaire.

- Cette élimination s'élève, peu et parallèlement, au début du traitement, pour retomber, malgré la poursuite de l'ACTH, au niveau, puis au-dessous du taux initial.

- Les courbes obtenues sont pratiquement superposables quelque soient par ailleurs l'âge du sujet, la forme de tuberculose, les résultats thérapeutiques.

Modifiant sa technique thérapeutique, soumettant ses malades à des cures discontinues d'ACTH, Roujeau au terme de 101 observations peut conclure :

- "Chez la majorité des malades, sans rapport ni avec l'âge ni avec la forme de tuberculose, existe une insuffisance biologique de la sécrétion cortico-surrénale. Cette insuffisance est le plus souvent modérée mais indiscutable. Elle ne rentre pas dans le cadre des insuffisances endétopathiques puisque les courbes sont identiques chez les tuberculeux améliorés par les seuls antibiotiques et chez ceux pour lesquels ce traitement a été un échec. Elle n'est pas liée à des destructions anatomiques puisque des incitations hypophysaires répétées peuvent dans certaines conditions entraîner une sécrétion normale".

- "Il s'agit donc d'une insuffisance fonctionnelle, soit par défaut de sécrétion de cortico-stimuline, soit défaut de réceptivité au niveau de la surrénale. Par conséquent, le traitement par l'ACTH est plus logique que celui par la cortisone ou ses dérivés".

- "En admettant que le but recherché soit l'augmentation excrétoire de l'hydrocortisone la nouvelle technique que nous proposons (ACTH discontinu) donne de bien meilleurs résultats que la première. Au lieu d'obtenir en effet une élévation transitoire puis un effondrement des 17-OH nous réalisons des flèches d'excrétion à chaque reprise, souvent plus élevées à la 2ème série qu'à la 1ère, parfois encore plus marquées à la 3ème."

- "Mais malgré cette amélioration, nous ne pouvons encore conclure sur le mode d'action exact de l'ACTH. Il n'existe en particulier aucun parallélisme entre la réponse de la surrénale (envisagée aussi bien pour les 17-CS, les 17-OH, l'Indice inflammatoire, le rapport F/B) et les résultats thérapeutiques."

Nous avons repris cette étude à propos de quelques cas où l'exérèse suivit à plus ou moins brève échéance le traitement hormonal.

Nous confronterons les résultats de l'élimination hormonale urinaire avec les comptes rendus anatomo-pathologiques et essaierons d'en tirer quelques conclusions sur les modalités thérapeutiques et le mode d'action de l'ACTH.

Les quatre observations que nous allons étudier étaient celles de tuberculoses graves imparfaitement stabilisées par les cures d'antibiotiques.

La thérapeutique hormonale d'appoint a été utilisée au moment d'une poussée évolutive.

Dans une lère observation d'une tuberculose évoluant depuis plusieurs années, l'utilisation de l'ACTH en cure continue a été suivie rapidement d'une exérèse.

Dans un deuxième groupe d'observations, il s'agissait de tuberculoses récentes. Sous le couvert de l'antibiothérapie, l'ACTH en cures discontinues a été utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires. L'antibiothérapie a été poursuivie isolément pendant plusieurs mois. Les lésions se sont stabilisées, mais l'absence de guérison a justifié l'exérèse.

ETUDE CLINIQUE

-:-

PREMIER GROUPE : OBSERVATION N° I

Monsieur R... Pierre , né en 1927, présentait en décembre 1950 une tuberculose caverneuse du sommet gauche qui fut traitée par pneumothorax, il fut adjoint à ce traitement du PAS par voie buccale, et 40 g de streptomycine.

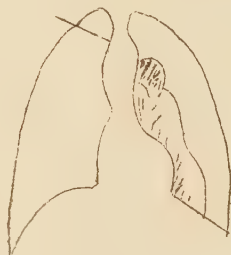
En janvier 1952, après un an d'entretien, le pneumothorax était abandonné.

Le malade rechute en octobre 56 présentant alors un tuberculome excavé à gauche et une caverne apicale à droite. D'octobre 56 à janvier 57, une antibiothérapie triple est poursuivie (PAS intraveineux, Isoniazide par voie buccale et streptomycine). Il reçoit en outre 520 mg d'ACTH du 8/10/56 au 10/12/56.

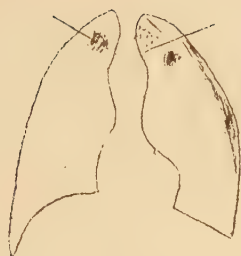
Nous résumons par les schémas ci-dessous les résultats des examens radiologiques pratiqués chez ce malade :



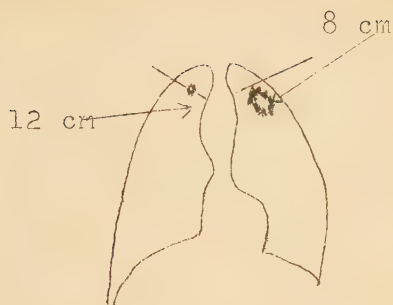
23/12/50



6/51



oct. 56



Tomographies oct. 56



janv. 57



Tomographies janv. 57

Les examens biologiques ont donné les résultats suivants :

Avant traitement :

Vitesse de sédimentation : 43 mm la 1ère heure

Dans les urines de 24 heures :

17-cétostéroïdes	15 mg
corticoïdes réducteurs	
totaux	1,6 mg

En cours de traitement :

du 15/10/56	17 cétostéroïdes	9,3 mg
	corticoïdes	1,65 mg

le 12/11/56	17-cétostéroïdes	9,5 mg
	corticoïdes	0,72 mg

le 26/11/56	17-cétostéroïdes	8,1 mg
	corticoïdes	1,3 mg

En fin de traitement :

le 17/12/56	17-cétostéroïdes	8,8 mg
	corticoïdes	1,5 mg

Les examens radiologiques de janvier 1957 ne montrant que très peu d'amélioration par rapport à ceux d'octobre, une lobectomie supérieure gauche est pratiquée le 27/1/57.

Histologiquement il existe une volumineuse formation caséuse pleine entourée d'une coque épaisse de collagène hyalin, sans lésions périphériques.

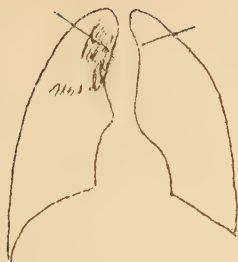
De longues cures sanatoriales et une antibiothérapie continue ont été nécessaires pour amener une stabilisation du sommet droit.

°°°

DEUXIEME GROUPE : OBSERVATION N° 2

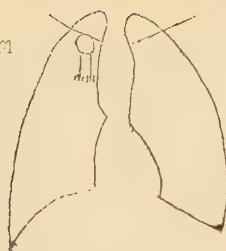
Monsieur B... Kléber, présentait en mai 1957 une tuberculose ayant débuté par asthénie, toux et point de côté.

Radiologiquement, on notait une tuberculose ulcéro-nodulaire localisée au lobe supérieur droit dont elle atteignait le segment apico-dorsal en entier. Les tomographies décelaient une cavité sous-claviculaire à 8 cm.



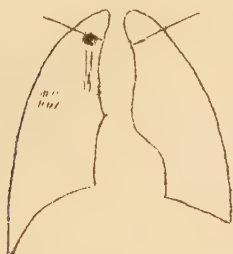
17 mai 1957

8 cm



Tomographie 17 mai

Le traitement antibiotique triple (streptomycine, P.A.S. et I.N.H.) a été institué le 25 mai 1957 et poursuivi à l'hôpital jusqu'au 25 juin. Deux cures par 10 mg d'ACTH journalier ont complété le traitement du 1 au 8 juin et du 15 au 21 juin. Les examens radiologiques du 15 juin montrent une nette amélioration locale particulièrement marquée au niveau de l'infiltration péri-cavitaire.



15 juin 57

Les examens biologiques ont donné les résultats suivants :

Bilan avant traitement :

- V.S. : 95 mm pour la 1ère heure
- Indice d'haptoglobine : 5 unités

En cours de traitement les dosages hormonaux se sont exprimés ainsi :

31-5-56	17-cétostéroïdes.....	6,5 mg
	17-hydroxycorticoïdes.....	1,8 mg
	C.R.T.	1,8 mg

3-6 (sous ACTH)

17-cétostéroïdes.....	7,2 mg
17-hydroxycorti.....	9,5 mg
C.R.T.	11,4 mg

6-6

17-cétostéroïdes.....	9,9 mg
17-hydroxycorti.....	7,4 mg
C.R.T.	7,4 mg

13-6

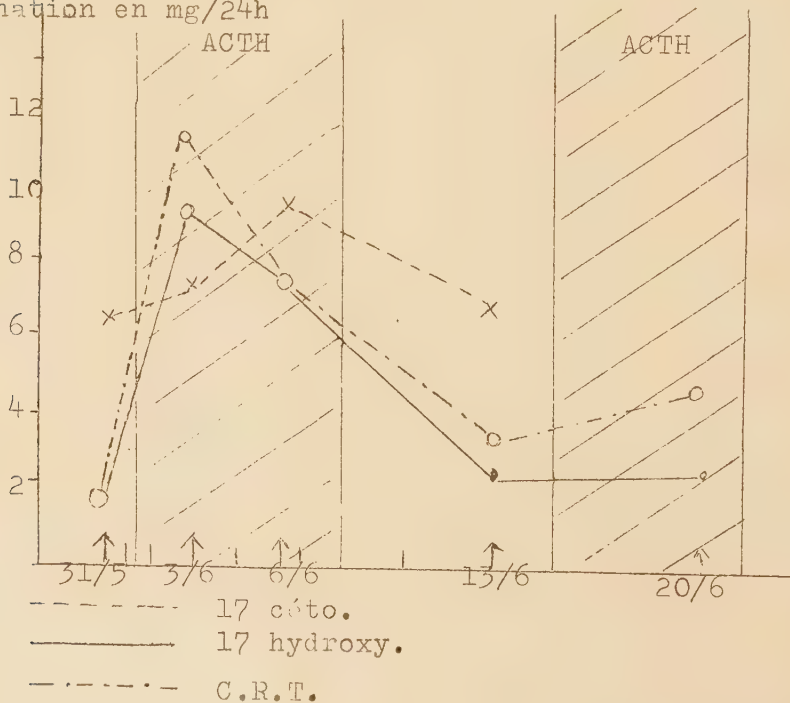
17-cétostéroïdes.....	6,6 mg
17-hydroxycorti.....	2,3 mg
C.R.T.	3,5 mg

20-6 (sous ACTH)

17-hydroxycorti.....	2,5 mg
C.R.T.	5 mg

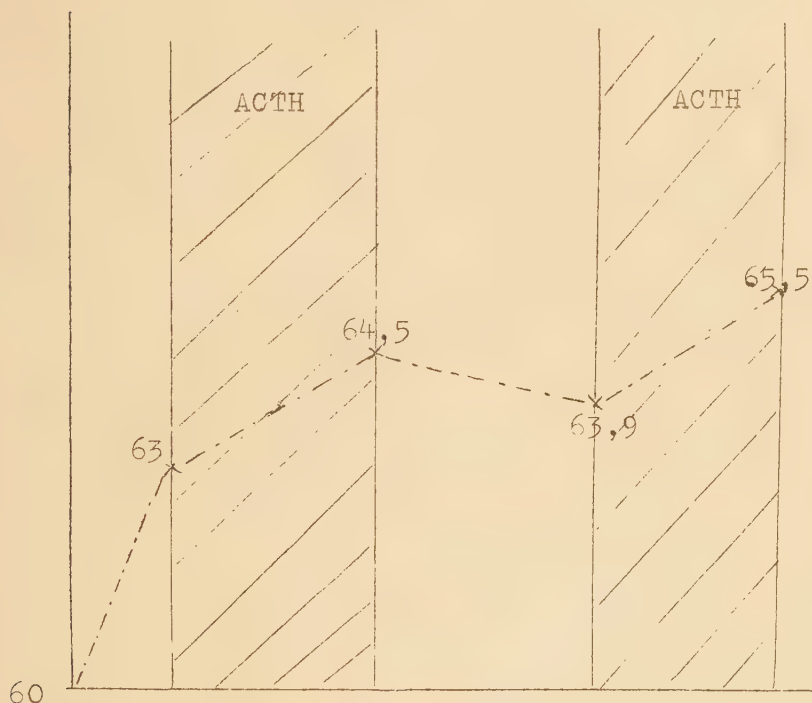
Leur évolution peut être résumée par les courbes suivantes :

Elimination en mg/24h



La courbe de poids du malade présente elle aussi des clochers en relation avec les cures hormonales :

avant ACTH : 60 kg
au début 1ère série : 63 kg
Fin 1ère série : 64,5 kg
Début 2ème série : 63,9 kg
Fin 2ème série : 65,5 kg



Le malade part au sanatorium des Grandes Brosses où est continué le traitement antibiotique. La guérison incomplète justifie l'exérèse le 20-4-58.

Histologiquement à côté de volumineux nodu-

les caséux récents il existe d'importantes plages faites de la juxtaposition de foyers anciens. Ces foyers , dont le centre est parfois caséux sont bordés par une couche épaisse de fibroblastes contenant encore quelques cellules épithélioïdes et cellules géantes accompagnée de très nombreux lymphocytes.

En conclusion, les nodules anciens sont pratiquement au stade d'organisation conjonctive, mais il existe une poussée exsudative récente.

°°°

OBSERVATION N° 3

Monsieur A... Mohamed, 24 ans, entrant dans le service le 3/10/57 pour tuberculose ulcéreuse, discrète et bilatérale.

Radiologiquement, on notait alors deux cavernes sous-claviculaires l'une à droite l'autre à gauche :



5 oct. 1957

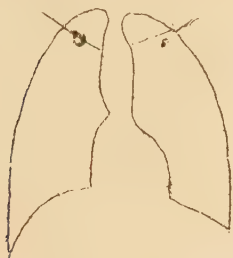


Tomographies 5.X.57

Le traitement antibiotique triple était institué et poursuivi sans interruption à partir du 3/10 ; il était complété par trois cures d'ACTH (10 mg pro die) du 26 octobre au 1er novembre 1957, du 9 au 15 novembre et du 23 au 28 novembre 1957.

Les examens radiologiques du 31 octobre 1957 et du 28 novembre 1957 montrent une amé-

lioration rapide et nette à gauche et très peu de modifications des images à droite.



31 oct. 57



28. nov. 57

Les pesées régulières du malade donnent les résultats suivants :

20/9/57	53,8 kg	avant ACTH
27/9/57	53 kg	
5/10/57	54,5 kg	
11/10/57	56,5 kg	
26/10/57	58,9 kg	début 1ère série
2/11/57	61,1 kg	Fin 1ère série
9/11/57	60,6 kg	début 2ème série
16/11/57	62 kg	fin 2ème série
23/11/57	61,8 kg	Début 3ème série

Notons au passage que cette courbe de poids présente une pente plus accentuée au moment des cures hormonales.

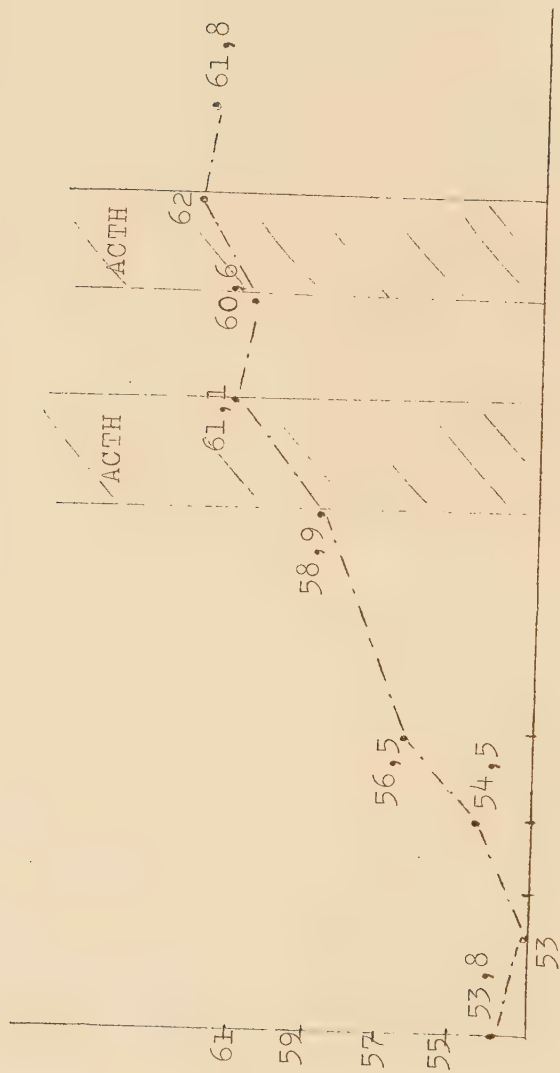
(voir courbe ci-contre p. 30)

Les résultats biologiques furent les suivants :

Bilan avant traitement :

7/10/57	17 céstostéroïdes	7,55 mg
	17 hydroxy	2,35 mg

En cours de traitement : les dosages hormonaux se sont exprimés ainsi :



28/10/57	17 cétostéroïdes	(sous ACTH)	10,65 mg
	17 hydroxy		8 mg
4/11/57	17-cétostéroïdes		5,85 mg
	17-hydroxy		2,4 mg
12/11/57	17-cétostéroïdes	(sous ACTH)	12,90 mg
	17-hydroxy		12,4 mg
18/11/57	17-cétostéroïdes		8,90 mg
	17-hydroxy		1,6 mg
25/11/57	17-cétostéroïdes	(sous ACTH)	11,05 mg
	17-hydroxy		8,1 mg

(voir courbe ci-contre p. 31).

Après une cure sanatoriale aux Grandes
Brosses, l'amélioration insuffisante à droi-
te justifie l'exérèse segmentaire du 3/6/58.



1er juin 1958

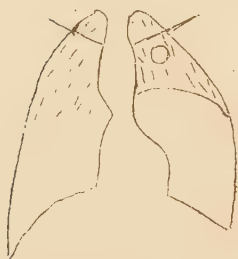
Histologiquement, au sein d'un parenchyme
par ailleurs normal présence de très nombreux
nodules à centre caséux à bordure lymphocy-
taire contenant de très nombreux amas de vo-
lumineuses cellules géantes. Il y a donc
lieu de noter à côté de la richesse du

granulome épithélio-giganto-cellulaire l'absence de lésions exsudatives.

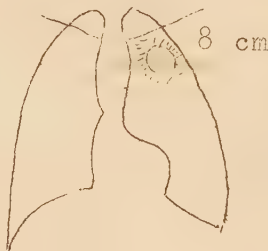
°°

OBSERVATION N° 4

Monsieur A... Chérif, 27 ans, présente en février 1958 une tuberculose aiguë à type pneumonique (il s'agit d'un Nord Africain récemment transplanté) avec dissémination nodulaire diffuse et grosse excavation sous-claviculaire gauche.



3/2/58



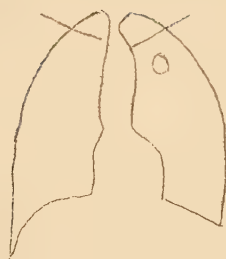
Tomographies 3/2/58

Le traitement antibiotique triple institué le 4/2/1958 sera poursuivi sans interruption. Il sera complété par trois cures d'ACTH (10 mg par jour) du 9 au 15/2/58, du 22 au 28/2/58, du 8 au 14 /3/58.

Les radiographies pratiquées le 16/4/58 montrent une grosse amélioration des nodules et de l'infiltrat pneumonique mais par contre une modification très discrète de la cavité.



16/4/58



8 cm

Tomographies 16/4/58

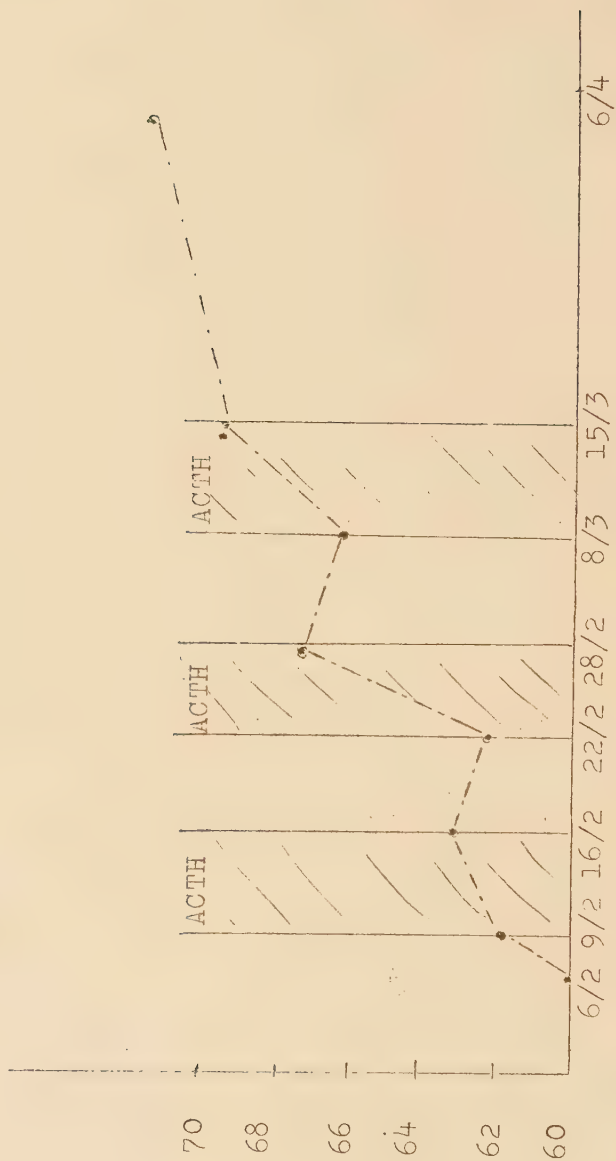
Quant à la courbe de poids, ses dents de scie reflètent le rythme des cures hormonales.

6/2/58	60,100 kg	avant ACTH
9/2/58	62 kg	début ACTH
16/2/58	63,3 kg	arrêt
22/2/58	62,4 kg	début 2ème série
28/2/58	67,5 kg	arrêt
8/3/58	66,5 kg	début 3ème série
15/3/58	69,5 kg	arrêt
6/4/58	71,5 kg	

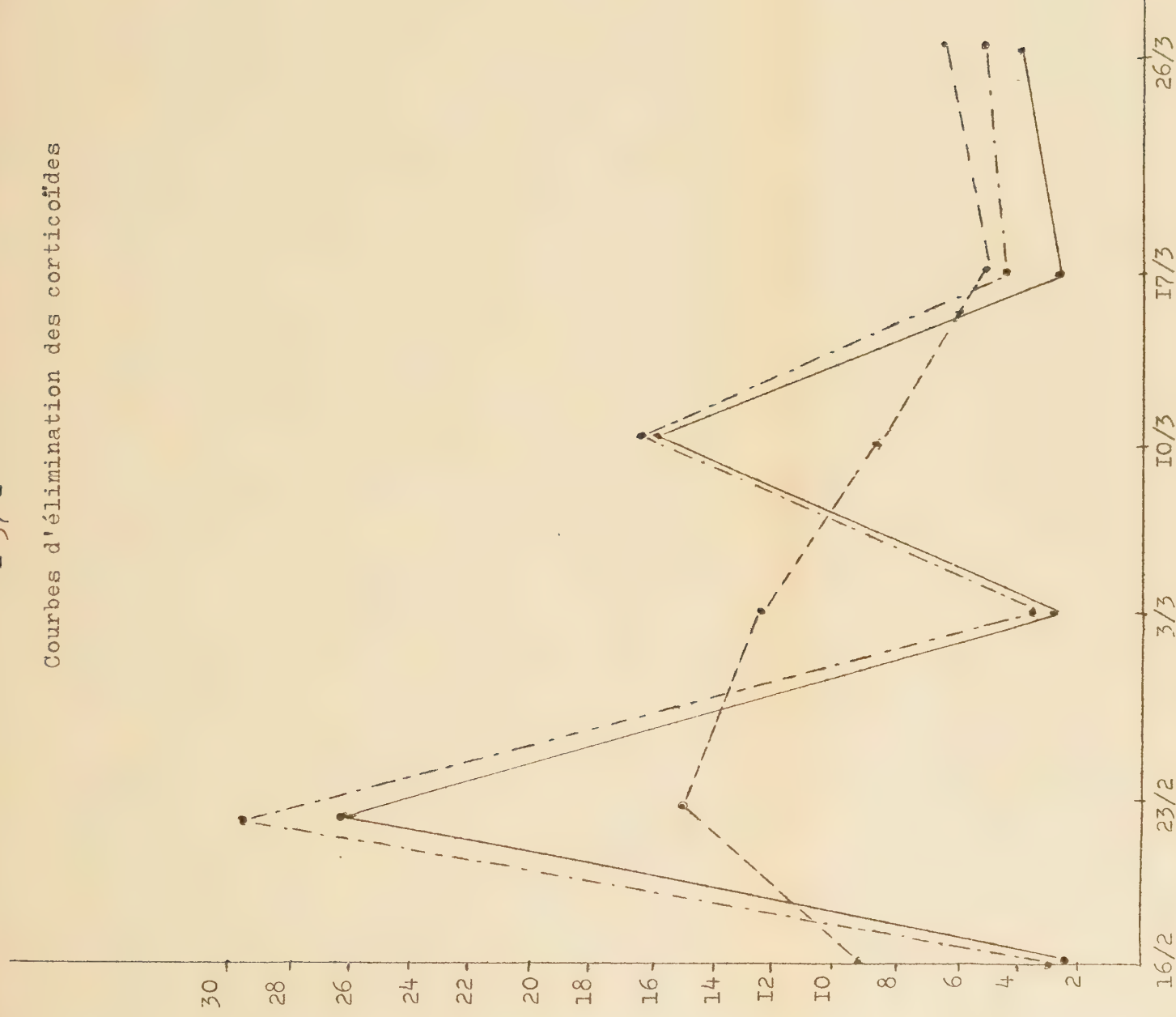
(voir courbe ci-contre p. 36)

En cours de traitement, les dosages hormonaux ont donné les résultats suivants :

16/2/58	17-cétostéroïdes	sous ACTH	9,3 mg
	17-hydroxy		2,2 mg
	C.R.T.		3 mg
23/2/58	17-cétostéroïdes	2e série	15 mg
		ACTH	
	17-hydroxy		26,1 mg
	C.R.T.		29,7 mg
3/3/58	17-cétostéroïdes		12,3 mg
	17-hydroxy		2,5 mg
	C.R.T.		2,8 mg



Courbes d'élimination des corticoïdes



1 jour = 4 mm

1 mg = 0,5 cm

--- 17 céto.

— 17 hydroxy

- . - C.R.T.

10/3/58	17-cétostéroïdes	3e série	8,7 mg
		d'ACTH	
	17-hydroxy		16,3 mg
	C.R.T.		16,3 mg
17/3/58	17-cétostéroïdes		5,5 mg
	17-hydroxy		3,1 mg
	C.R.T.		4,5 mg
26/3/58	17-cétostéroïdes		6,9 mg
	17-hydroxy		4,3 mg
	C.R.T.		5,1 mg

(voir courbes ci-contre p. 37).

La cavité persistant à gauche sans changement notable, une exérèse segmentaire est pratiquée.

Histologiquement : il existe encore une vaste cavité dont la bordure interne est faite d'un épais granulome à cellules géantes reposant sur une coque scléreuse qui la sépare d'un parenchyme atelectasié au contact immédiat.

A distance de multiples prélèvements ont été effectués. De place en place, on note la persistance de petits nodules à centre caséeux ou scléreux, mais toujours environnés d'un parenchyme histologiquement normal.

En résumé : retour à la normale du parenchyme atteint de lésions exsudatives ; au niveau de la caverne richesse du granulome en voie d'organisation fibreuse.

ETUDE BIOLOGIQUE

-:-

Au cours de cette étude nous avons essayé d'estimer l'action hormonale en étudiant l'élimination urinaire des corticoïdes.

Nous nous sommes arrêtés à deux types de dosages :

1) le dosage des 17-cétostéroïdes terminé par la coloration de Zimmermann.

2) Celui des 17-hydroxy-corticoïdes par la méthode de Porter et Silber et celui des corticoïdes réducteurs totaux par la méthode de Romani au bleu de Tétrazolium. Après un bref rappel des modalités techniques de chacune de ces méthodes, nous essaierons de préciser à la lumière des publications récentes les types de stéroïdes dosés et l'intérêt de leur estimation au cours du traitement hormonal de nos tuberculeux.

DOSAGE DES 17-CETO-STEROÏDES URINAIRES

Le dosage pratiqué suivant une méthode dérivée de celle de Cahen et Salter comprend :

- tout d'abord une hydrolyse en milieu chlorhydrique et au réfrigérant à reflux qui libère les 17 cétostéroïdes de leurs sulfo et glycuro-conjugaisons.

- extraction par l'éther en présence de soude qui fixera les cétostéroïdes phénoliques du type oestrone.

.. Dans l'extrait purifié les 17-cétostéroïdes sont estimés colorimétriquement par la réaction de Zimmermann (condensation en milieu alcalin avec le métadinitrobenzène qui d'une façon générale donne avec les cétones une coloration intense).

Ce dosage hormonal relativement simple ne pose pas de difficultés techniques particulières, aussi l'avons-nous conservé malgré qu'il nous donne des résultats globaux et par conséquent peu précis du fonctionnement surrénalien.

Il est inutile de rappeler la double origine cortico-surrénale et testiculaire des 17-cétostéroïdes.

Dérivés d'hormones différentes mais de constitution très voisine certains 17-cétostéroïdes neutres sont les métabolites ou même les artefacts d'hydrolyse d'hormones gonadales aussi bien que d'hormones surrénales : à côté de ces 17-cétostéroïdes d'origine mixte l'urine contient aussi des 17-cétostéroïdes neutres métabolites des stéroïdes cortico-surrénaux, aussi bien des glucocorticoïdes que des androgènes d'origine cortico-surrénale.

Enfin les 20-cétostéroïdes donnent avec le méta-dinitro-benzène une coloration qui vient troubler le résultat final.

Si en définitive le taux des 17-cétostéroïdes dépend de tant de facteurs qu'il nous eut été impossible au départ d'attribuer à une anomalie de telle branche du métabolisme

des stéroïdes, nous pouvions par contre en première approximation admettre que les variations du taux des 17-cétostéroïdes urinaires étaient chez un malade donné en relation avec les variations du métabolisme des glucocorticoïdes dépendant en principe de la thérapeutique par l'ACTH.

Examinons les résultats obtenus chez nos malades ; la première constatation qui vient à l'esprit est la faiblesse du taux d'élimination avant tout traitement :

Obs. n° 2 : 6,5 mg
Obs. n° 3 : 7,55 mg

alors que les chiffres normaux couramment admis sont compris entre 12 et 19 mg chez l'homme.

Par contre, notre premier malade dont l'élimination journalière était normale (15 mg) avant traitement, a vu celle-ci s'abaisser par la suite et osciller entre 8 et 9,5 mg.

D'autre part, nous nous sommes attachés au cours des cures discontinues par l'ACTH à vérifier l'action de cette hormone sur l'élimination des 17-cétostéroïdes. C'est uniquement dans l'observation n° 3 que nous pouvons constater une élévation du taux urinaire correspondant aux périodes de traitement hormonal. Ce rapport entre la biologie et le traitement correspondait chez ce malade atteint au départ de tuberculose bilatérale à l'amélioration rapide et nette du sommet gauche.

Cette absence de reflet de la thérapeutique hormonale sur l'élimination des 17 céto-stéroïdes était peut-être en relation chez nos malades avec l'échec partiel de la thérapeutique médicale qui conduisit à l'exérèse.

En fait, si nous comparons ces quelques résultats à ceux beaucoup plus vastes obtenus par Roujeau à propos de 101 observations, nous retiendrons surtout la constatation d'un taux d'élimination nettement inférieur à la normale avant tout traitement et tendant à s'élever sans toutefois atteindre les valeurs normales lorsque la thérapeutique par l'ACTH est suivie de succès.

En conclusion, disons que la méthode parfaitement codifiée et couramment utilisée de dosage des 17-cétostéroïdes laisse peu de place à des erreurs techniques,

que la multiplicité des corps donnant la réaction de Zimmermann et la pluralité de leurs origines font de cette méthode une étude de routine mais ne permettent pas une investigation suffisamment fine des fonctions de la cortico-surrénale.

DOSAGE DES GLUCOCORTICOIDES

Nous avons d'autre part entrepris chez nos malades le dosage des 17-hydroxy-corticoïdes et celui des corticoïdes totaux urinaires suivant la méthode de Romani essayant de préciser l'importance du métabolisme des glucocorticoïdes.

En principe la réaction de Porter et Silber dose le cortisol et ses métabolites portant fixé au carbone 17 le groupement $-OH-CO-CH_2OH$; elle est indifférente à la corticostérone et à ses métabolites qui représentent 10 à 15 % du chiffre global des corticoïdes urinaires.

En fait il n'existe aucune méthode permettant de doser séparément le groupe de la

corticostérone et toutes les méthodes qui ont été successivement proposées (phosphomolybdic reducing lipids de Heard et Sobel, corticoïdes formaldehydiques de Daughaday...) dosaient un certain nombre de corps correspondant sensiblement aux glucocorticoïdes en s'appuyant sur leur pouvoir réducteur vis-à-vis de l'acide phospho-molybdique ou sur leur propriété de donner du formol par oxydation periodique de la chaîne latérale.

Beaucoup plus spécifique est la méthode de Gornall et Mac Donald qui s'appuie sur la propriété de la 2-4 dinitro-phényl-hydrazine de réagir sur les cétones 3-20 et dont la lecture spectrophotométrique finale à 475 m μ élimine les colorations parasites dues à d'autres fonctions réductrices des extraits.

La méthode de Romani qui a été utilisée pour le dosage des corticoïdes urinaires de nos malades allie à une extraction complète et sûre l'intérêt d'un dosage final par le bleu de tetrazolium quasi-spécifique des chaînes α -cétoïques et permet en outre sur le même extrait final le dosage des 17-hydroxycorticoïdes par la coloration de Porter et Silber. Elle donne ainsi une image comparative d'une part du métabolisme de l'ensemble du groupe cortisol et désoxycorticostérone, d'autre part du métabolisme du groupe cortisol seul.

Rappelons brièvement le principe de cette méthode :

- hydrolyse des corticoïdes conjugués par le suc digestif d'*Helix Pomatia* titré en -glycuronidase et en sulfatase ;
- extraction chloroformique et lavage de l'extrait à la soude 0,1 N et à l'eau distillée ;

- adsorption chromatographique sur colonne de florisil et élution par le chloroforme à 20 % d'éthanol ;

- une partie de l'extrait repris par l'éthanol est traitée par le bleu de tétrazolium en milieu alcalin ; la coloration est lue à 580 m μ et comparée à une courbe établie avec un étalon de cortisone ; l'autre partie est additionnée de chlorhydrate de phénylhydrazine en milieu sulfurique ; la coloration jaune obtenue est comparée à une gamme-étalon de cortisone ; la lecture spectrophotométrique est faite en principe à 410 m μ .

Avant d'analyser les résultats obtenus chez nos malades, nous voudrions préciser les limites et la valeur de ces procédés de dosage.

L'hydrolyse enzymatique est certes moins traumatisante pour les molécules hormonales de structure délicate que l'hydrolyse acide mais la spécificité des sulfatases des mol-lusques vis-à-vis des sulfates de corticoïdes n'a jamais été précisée.

Les purifications délicates et les extractions laborieuses nécessaires à l'élimination des impuretés accroissent la difficulté des dosages.

Si l'on considère en particulier le dosage des 17-hydroxycorticoïdes terminé par la réaction de Porter et Silber nous voyons que le chlorhydrate de phénylhydrazine, dans les conditions opératoires suivies, ne doit donner une coloration jaune citron, qu'avec les corticoïdes portant le groupement $=\text{COH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$. En fait, la coloration obtenue présente un maximum d'absorption à 410 m μ mais interfère avec de nombreuses colorations parasites qui présen-

tant un maximum d'absorption très voisin, colorations parasites dues à des substances possédant une fonction aldéhyde ou une fonction cétone auxquelles le chlorhydrate de phénylhydrazine est sensible. Parmi ces substances citons : l'acide ascorbique, les sucres, les corps cétoniques des diabétiques et des corps aussi variés que le Diparcol, la Quinine, la colchicine, des sulfamides ou le penthiobarbital...

Il faudrait donc pour obtenir un résultat rigoureux s'assurer que le malade n'est pas diabétique et arrêter toute médication dans les trois jours précédant le dosage.

Il est surtout nécessaire d'opérer sur les résultats obtenus par la lecture photométrique la correction d'Allen, en déduisant de la densité optique lue à $410\text{ m}\mu$ la moyenne des densités optiques lues à $370\text{ m}\mu$ et à $450\text{ m}\mu$.

Si nous admettons qu'au terme du dosage nous connaissons exactement le taux urinaire des substances portant le radical $\text{=COH-CO-CH}_2\text{OH}$ nous ne devons pas oublier que se trouvent dosés et évalués en hydrocortisone non seulement le cortisol et la cortisone mais encore leurs métabolites (dihydro et tétrahydrocortisol, dihydro- et tétrahydrocortisone) sans qu'il soit possible d'apprécier leurs proportions relatives ; tandis que les derniers catabolites tel que la II β Hydroxy-aetiocholanolone à chaîne latérale amputée seront dosés avec les 17-cétostéroïdes.

Nous devons donc envisager la possibilité où des résultats globaux identiques correspondront chez des individus différents à des activités hormonales non superposables.

Nous pourrions faire les mêmes remarques au sujet du dosage des corticoïdes α -céto-
liques totaux par le bleu de tétrazolum.
La spécificité du bleu de tétrazolum pour
les chaînes α -céto-
liques ne peut être par-
faite et doit être puissamment épaulée par
une purification poussée des extraits. Là
aussi des taux globaux identiques exprimés
en cortisol, correspondant non seulement
aux glucocorticoïdes mais à tous leurs méta-
bolites et même à des stéroïdes voisins,
peuvent être des images semblables d'activi-
té hormonale différente.

Quoi qu'il en soit les taux normaux avan-
cés par la plupart des auteurs sont compris
chez l'homme entre 4,5 et 7 mg par 24 heures.
Le rapport des 17-hydroxycorticoïdes aux
17-désoxycorticoïdes se maintient aux envi-
rons de 7,5.

Essayons d'étudier chez nos 4 malades d'
d'abord les résultats globaux obtenus par
les dosages des glucocorticoïdes, ensuite
le rapport entre 17-hydroxy et 17-désoxy-
corticoïdes.

Au cours de la 1ère observation, le chif-
fre de 1,60 mg, très nettement inférieur à
la normale au départ, ne s'est jamais élevé
au-delà de 1,65 mg malgré la stimulation
hormonale.

Rappelons qu'il s'agissait chez ce mala-
de atteint d'une tuberculose ancienne de
préparer l'exérèse en adjoignant à la cure
antibiotique, une thérapeutique hormonale
anti-inflammatoire.

Les résultats des observations 2 et 4
sont beaucoup plus intéressants. Si au dé-
part, les taux d'élimination des glucocor-
ticoïdes sont nettement au-dessous de la

normale (ils sont compris entre 1,8 et 3 mg) on remarque régulièrement une réponse à l'administration de l'ACTH se traduisant par une élévation de cette élimination au-dessus des taux normaux (11,4 et 7,4 dans l'observation n° 2 - 29,7, et 16,3 dans l'observation n° 4 pour les C.R.T.).

Mais nous devons noter surtout l'affaiblissement relatif de ces clochers d'élimination au fur et à mesure des cures, contrairement aux résultats obtenus par Roujeau sur l'ensemble de ses observations. Il serait intéressant de pouvoir confirmer une relation entre cet affaiblissement de la réponse de la cortico-surrénale et une évolution qui se solda par un échec partiel.

Par contre les résultats obtenus au cours de la 3ème observation (où seuls des dosages de 17-hydroxycorticoïdes ont pu être pratiqués) montrent des clochers d'élimination de plus en plus importants au cours des cures successives. Il s'agissait dans ce 3ème cas d'une tuberculose bilatérale discrète chez un sujet jeune. Cette excellente réponse des surrénales est contemporaine du nettoyage rapide et complet du sommet gauche.

L'intérêt des dosages pratiqués résidait également dans la comparaison établie sur un même extrait entre le groupe du cortisol et celui de la corticostérone estimé par la différence entre les stéroïdes α -céto-liquiques totaux et les stéroïdes Porter et Silber positifs ; cette comparaison permettrait suivant Romani de soupçonner chez le malade soit une tendance anti-inflammatoire (élévation du rapport 17-hydroxy/17-désoxy) soit une tendance pro-inflammatoire par l'abaissement de ce rapport.

Effectivement dans le cas n° 2, la tendance anti-inflammatoire du début qui correspond à une amélioration radiologique rapide s'est transformée par la suite en réaction pro-inflammatoire, les 17-hydroxycorticoïdes ne représentant plus que 50 % des corticoïdes cétoïques totaux.

Dans l'observation 4 le rapport 17-hydroxy/17-désoxy se maintient, sauf lors d'un des dosages (17 mars) à des taux relativement élevés correspondant en principe à une réaction anti-inflammatoire, tandis qu'on obtenait radiologiquement une grosse amélioration des nodules et un nettoyage de l'infiltrat pneumonique.

Les valeurs particulièrement basses de l'élimination hormonale chez notre premier malade ne permettaient pas d'apprécier correctement ce rapport.

Il n'a pu être établi dans le cas N° 3 où les dosages de corticoïdes cétoïques totaux n'ont pu être pratiqués.

Nous préférons cette estimation de la réaction inflammatoire à l'Indice Inflammatoire de Duhamel qui considère le rapport entre les 17-cétostéroïdes et les 11-oxystéroïdes. Nous plaçant sur le terrain de la chimie biologique nous devons remarquer que le groupement cétone en 11 n'est pas particulier à une famille de corticoïdes et ne semble doté d'aucune fonction métabolique. En fait, il faudrait parler plutôt que de 11-oxystéroïdes, de stéroïdes urinaires dosés par la méthode de Heard et Sobel ou par celle de Daughaday. Nous préférons à celles-ci les méthodes plus spécifiques et plus récentes que nous avons décrites plus haut et qui nous semblent donner de la fonction glucidoprotidique une image moins déformée.

En conclusion de cette étude nous voudrions d'abord rappeler les limites de ces dosages hormonaux. Il s'agit d'examens techniquement délicats où le moindre changement d'origine d'un réactif peut amener des écarts notables. A fortiori n'est-il possible de comparer que des résultats obtenus par des méthodes rigoureusement identiques.

D'une façon générale nous devons noter la faiblesse de l'élimination hormonale de nos malades, aussi bien celle des 17-cétostéroïdes que celle des glucocorticoïdes.

Sauf dans le premier cas où l'élimination hormonale de base était particulièrement basse, les résultats des dosages se sont régulièrement élevés sous l'effet de la stimulation par l'ACTH.

Mais cette élévation reste toujours modérée et notablement inférieure à celle obtenue chez l'individu normal au cours d'un test de Thorn par exemple.

Enfin les variations du rapport 17-hydroxy/17-désoxy n'ont pas été étudiées sur un nombre suffisant de cas pour en tirer des conclusions générales.

Néanmoins dans les deux cas étudiés l'amélioration clinique va de pair avec la tendance anti-inflammatoire, c'est-à-dire avec l'élévation du rapport.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES PIÈCES D'EXERCISE

-:-

Nous ne rappellerons pas les notions fondamentales sur l'histogénèse des lésions tuberculeuses. Il sera par contre beaucoup plus intéressant d'examiner la physionomie des lésions sous l'action des tuberculostatiques telle qu'elle apparaît dans les travaux de Canetti et de Delarue.

Les différents auteurs insistent sur les nettoyages lents et incomplets sous antibiothérapie aussi bien de la pleurésie séro-fibrineuse que des infiltrats tuberculeux, tandis que les foyers caséifiés subissent l'étouffement de la sclérose collagène.

En serrant le problème de plus près, on remarque la disparition des phénomènes d'alvéolite exsudative, l'absence d'inflammation périfocale mais par contre l'augmentation considérable des lésions cellulaires spécifiques (cellules épithélioïdes et géantes).

A l'occasion de certaines observations privilégiées concernant des localisations externes ou du moins accessibles, des prélèvements histologiques ont pu être répétés et ont permis de préciser l'évolution de ces lésions :

- dans les zones périphériques sièges de lésions exsudatives non spécifiques, l'évolution se fait soit vers la restitution ad inte-

grum, soit vers le métamorphisme collagène à partir des éléments vasculaires, des fibres réticuliniques et du granulome inflammatoire ;

- au niveau des formations spécifiques les éléments lymphocytaires apparaissent en plein nodule tandis que disparaissent progressivement les cellules épithélioïdes et géantes ; à partir de ces éléments lymphocytaires et de la trame réticulinique encore présente, se reconstitue un collagène de plus en plus dense dont la formation est toutefois plus lente qu'en dehors des nodules.

Schématiquement, l'évolution des lésions sous antibiotiques peut être envisagée de la façon suivante dans le cas type d'une lésion initiale à centre caséeux et à périphérie exsudative :

- une portion de cette zone périphérique subira une restitution ad integrum ;

- la partie la plus importante de cette zone, peut-être plus riche initialement en bacilles, va présenter sous l'influence de la mise en liberté des corps constitutifs, bacillaires, tel que l'acide phthioïque, une transformation épithélio-giganti-cellulaire ;

- dans un deuxième temps la zone spécifiquement transformée subira une infiltration lymphocytaire suivie de sclérose hyaline.

C'est dire l'importance de la cicatrice par rapport à l'étendue des lésions initiales.

La physionomie des lésions tuberculeuses traitées par les antibiotiques et l'ACTH présente par rapport au tableau précédent deux sortes de modifications :

- d'une part l'extrême discrétion ou l'absence de lésions exsudatives, non spécifiques péri-focales ;

- d'autre part un aspect particulier des foyers spécifiques où le granulome géant-cellulaire est dissocié par l'infiltration lymphocytaire.

Nous retrouvons cette absence de lésions exsudatives dans les 1ère, 3ème et 4ème observations.

Il existe par contre dans la deuxième observation une poussée exsudative récente, poussée qui s'est développée sous antibiothérapie : mais ne semble pas contemporaine de l'hormonothérapie qui a précédé de 9 mois l'exérèse.

Les résultats paraissent plus difficiles à interpréter si nous étudions les lésions spécifiques.

Dans notre première observation, qui se rapportait à une ancienne caverne remplie par l'effet d'un pneumothorax puis secondairement ouverte, mis à part l'absence de lésions exsudatives, nous trouvons une image cavitaire, qui ne semble avoir subi aucun effet ni du traitement antibiotique, ni du traitement hormonal.

Dans les trois dernières observations, il existe un granulome épithélio-gigant-cellulaire dont la richesse est plus ou moins marquée, mais qui comprend toujours un grand nombre de cellules géantes de toutes formes et de toutes tailles, souvent monstrueuses, très riches en noyaux irrégulièrement répartis et contenant des inclusions diverses.

Ces cellules géantes sont seulement accompagnées de lymphocytes dans la 3ème observation où l'exérèse a suivi à échéance relativement brève (5 mois) le traitement hormonal. Dans les observations 2 et 4 où un laps de temps plus important (respectivement 10 et 18 mois) sépare l'hormonothérapie de la cure chirurgicale, les lésions sont bordées d'une coque scléreuse très dense dans l'observation 4, encore vasculaire et riche dans la 2ème observation où les foyers anciens voisinaient avec de volumineux nodules caséux, témoins d'une poussée exsudative récente.

En conclusion, nous retrouvons donc dans ces observations des images très voisines de celles classiquement obtenues sous antibiothérapie.

Si l'on excepte la 2ème observation où existe une poussée exsudative certainement postérieure à la thérapeutique hormonale, il faut remarquer la disparition des foyers exsudatifs non spécifiques ; cette observation est particulièrement nette dans la 1ère observation où la lobectomie a suivi de près le traitement par l'ACTH.

Quant à l'évolution des foyers spécifiques, l'amélioration lésionnelle est comparable à celle obtenue par les antibiotiques seuls ; nous mettrons toutefois l'accent sur la discrétion de la sclérose collagène péri-lésionnelle, présage de cicatrices peu mutilantes.

Cet aspect correspond aux images décrites par Even et collaborateurs à propos de 13 observations, à celles décrites par Roujeau à propos de 10 cas.

Ce dernier en particulier conclut :

"- L'ACTH entraîne la disparition rapide des foyers exsudatifs non spécifiques ;

- elle augmente l'action apparente des antibiotiques avec accentuation du granulome épithélioïde et giganti-cellulaire, et formation rapide d'une coque scléreuse d'abord très vasculaire, oedémateuse et riche en lymphocytes, puis beaucoup plus dense, péri et intra-nodulaire ;

- ce n'est que dans des cas exceptionnels, lorsque l'hormonothérapie n'est pas couverte par des antibiotiques actifs que l'on peut noter une diffusion de foyers exsudatifs caséux."

JUSTIFICATION DES MODALITES THERAPEUTIQUES

--

Avant de discuter les modalités thérapeutiques nous voudrions rappeler brièvement les données de l'étude expérimentale.

Les résultats obtenus par les premiers auteurs étaient extrêmement discordants ; en fait, il est difficile de comparer ces travaux qui portaient sur des animaux de races différentes, préparés différemment, inoculés depuis un temps plus ou moins long, traités ou non par les antibiotiques, recevant l'ACTH ou la cortisone à des doses différentes. Enfin l'ACTH utilisé de provenance variable, était d'une efficacité non absolument comparable selon les préparations commerciales et même selon les lots de fabrication.

Ces expériences se sont toutefois peu à peu codifiées et parmi les dernières études entreprises avec la plus grande rigueur scientifique nous devons citer les travaux d'Ouvarova de l'Institut de la Tuberculose d'URSS.

Ces travaux analysaient l'action des hormones : ACTH, cortisone et désoxycorticostérone utilisées en cures de courte durée, sur la tuberculose, expérimentale du cobaye non traité par les antibiotiques. Ils aboutirent aux conclusions suivantes :

"- L'ACTH et la cortisone déterminent une diminution de la réaction inflammatoire à

l'endroit d'inoculation et une restriction de la généralisation du processus tuberculeux ;

- L'ACTH possède l'action la plus variée sur le tissu conjonctif, elle favorise l'activité de ses différents éléments, augmentant les propriétés phagocytaires et contribuant à la résorption des foyers d'inflammation spécifique ;

- L'action de la cortisone est plus limitée ; elle contribue à la disparition de la phase exsudative et communique aux foyers un caractère prolifératif ;

- L'action de la désoxycorticostérone est marquée par une augmentation de la réaction inflammatoire sous forme d'infiltration des foyers tuberculeux par les polynucléaires et par la liquéfaction des masses caséifiées ;

- Le surdosage des hormones exerce une action dépressive sur les animaux et aboutit à une évolution plus grave que la tuberculose expérimentale en cas d'inoculations répétées".

De l'ensemble des travaux expérimentaux, nous retiendrons donc les points suivants :

1) Une action aggravante possible de l'hormonothérapie sur la tuberculose expérimentale non traitée par les antibiotiques.

2) Cette action aggravante est toutefois discutée si les doses hormonales utilisées restent dans les valeurs physiologiques. En particulier l'ACTH paraît avoir contrairement à la cortisone une action favorable.

3) Cette action aggravante se trouve également réduite lorsque le traitement hormonal est introduit tardivement après l'inoculation de l'animal.

4) Par contre, utilisés à doses faibles, l'ACTH ou la cortisone n'entravent pas ou même favorisent l'action des antibiotiques Streptomycine et Isoniazide utilisées en thérapeutique expérimentale.

Nous retrouvons donc là deux chefs d'action de l'ACTH : action anti-inflammatoire certaine mais aussi action pro-infectieuse qu'il est nécessaire de contrebalancer par le traitement antibiotique.

Confiant dans cette action anti-inflammatoire de l'hormonothérapie, il nous fallait choisir en thérapeutique humaine entre l'ACTH et la cortisone ou plutôt les dérivés cortisoniques. En effet, la cortisone utilisée lors des premiers essais thérapeutiques est maintenant détrônée par la delta-cortisone dont l'action anti-inflammatoire plus puissante permet d'utiliser des doses thérapeutiques beaucoup plus faibles et dont par ailleurs l'action sur le métabolisme hydro-salin est particulièrement réduite.

: Nous n'avons pas connaissance de résultats obtenus avec les dérivés fluorés récemment commercialisés.

Quant à l'hydrocortisone son action plus efficace certes que celle de la cortisone mais du même type, ne la fait préférer par certains auteurs que dans l'administration par voie locale (utilisation de l'hydrocortisone injectable intra-pleurale, intra-péritonéale, intra-péricardique ou intrarachidienne).

En résumé il fallait choisir entre l'action pharmacodynamique directe (cortisone et dérivés) et une action indirecte (l'ACTH provoquant en principe une hyperproduction d'hormones cortico-surrénales).

Essayons tout d'abord de préciser les arguments en faveur des dérivés cortisoniques.

- Signalons tout d'abord un mode d'administration plus commode utilisant la voie buccale ;

- Il paraît simple de pallier à l'insuffisance des surrénales par les dérivés glucocorticoïdes anti-inflammatoires.

- Il peut être intéressant de fournir à des surrénales fatiguées un aliment de choix plutôt que de les soumettre à une stimulation épuisante.

- D'après les plus récentes théories l'ACTH n'intervient dans la production des hormones stéroïdes que dans la chaîne de fabrication partant du cholestérol. Elle gouverne dans cette chaîne les réactions enzymatiques aboutissant à la Delta 5 Prégnanolone et serait sans action sur le pourcentage des glucocorticoïdes formés à partir de celle-ci.

Nous retiendrons en faveur de l'ACTH les arguments suivants :

- Nous avons là à notre disposition une thérapeutique présentant les inconvénients mais aussi les avantages des préparations injectables : action plus sûre, plus rapide, exerçant en outre un choc psychothérapique favorable par l'appareil de sa mise en oeuvre;

- Chez ces malades atteints d'une insuffi-

sance des glandes surrénales, il semble préférable d'exercer une stimulation de celles-ci, plutôt que d'aggraver leur mise au repos par la médication cortisonique.

- La mise en fonction par le stimulus de l'ACTH permet d'obtenir une décharge générale d'hormones et un "échantillonnage" plus proche des besoins physiologiques.

- Cette mise en fonction peut être suivie par l'étude de l'élimination des stéroïdes urinaires, d'interprétation impossible lorsque le malade reçoit des corticoïdes.

- Nous attachons surtout une grande importance aux arguments expérimentaux (travaux d'Ouvarova en particulier) qui donnent nettement l'avantage à l'ACTH.

L'inconvénient majeur de l'utilisation de l'hormone corticotrope était le risque d'épuisement des glandes surrénales par des stimulations répétées.

Mettant à profit les conclusions d'un important travail d'Even, Roujeau et collaborateurs, l'ACTH a été utilisée en cures discontinues, évitant ainsi ce risque d'épuisement. Ces cures ont été de 6 jours chacune, séparées par des intervalles d'une semaine, dans nos trois dernières observations.

L'aggravation obtenue par l'augmentation des doses dans l'étude expérimentale nous a conduit tout naturellement à réduire les quantités d'hormone injectées au taux le plus bas. La dose journalière de 10 ng a été choisie.

Rejetant l'injection intra-musculaire qui apporte une stimulation brutale et passagère,

même si cette dose est répartie en 4 injections journalières, nous avons adopté la perfusion lente (8 heures) présentant l'avantage d'une action à la fois immédiate et durable.

L'ACTH a été ajoutée au soluté de PAS à 15 g pour 500 ml couplant ainsi l'hormonothérapie et une partie de l'antibiothérapie. A ce sujet, nous n'avons eu à noter aucun incident qu'il aurait fallu attribuer à une rétention du sodium.

En résumé de cette étude thérapeutique disons :

- différents arguments mais surtout l'expérimentation nous ont poussé à utiliser l'ACTH plutôt que les dérivés de la cortisone ;

- L'ACTH a été utilisée en cures discontinues de 6 jours suivies de périodes de repos d'une semaine, afin d'éviter l'épuisement des cortico-surrénales ;

- L'ACTH a été administrée en perfusions lentes (10 mg en 8 heures dans du soluté de PAS) sans qu'on ait eu à noter d'incidents de surcharge hydrique ou sodée .

CONCLUSIONS

-:-

Quelles sont les conclusions que nous pouvons tirer de l'étude de ces quatre observations :

Au point de vue biologique :

1) Les difficultés techniques des dosages hormonaux ne nous permettent pas de comparer qu'avec une extrême prudence les résultats obtenus par des méthodes différentes.

2) L'étude avant tout traitement de l'élimination urinaire des corticoïdes a traduit une insuffisance surrénale. La diminution des taux d'élimination portait à la fois sur les 17-cétostéroïdes et sur les glucocorticoïdes dont deux fractions ont été dosées, l'une par la méthode de Porter et Silber, l'autre par la coloration au bleu de tétrazolium.

3) Cette insuffisance a cédé sous l'action de la cortico-stimuline utilisée en cures discontinues, tendant ainsi à vérifier le caractère fonctionnel de cette insuffisance.

4) L'élévation du rapport 17-hydroxy/17-désoxy-corticoïdes a été parallèle à l'amélioration radiologique des phénomènes inflammatoires, mais l'étude de ce rapport n'a pu être faite que sur un nombre restreint de cas.

Au point de vue anatomique :

1) L'ACTH a entraîné la disparition des foyers exsudatifs non spécifiques.

2) Elle a augmenté l'action apparente des antibiotiques avec accentuation du granulome épithélioïde et giganti-cellulaire et formation d'une coque scléreuse péri et intra-nodulaire.

Nous devons toutefois mettre l'accent sur la discrétion de cette sclérose collagène péri-lésionnelle, présage de cicatrices peu mutilantes.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : E. BERNARD

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

CANETTI

Tuberculose et Chimiothérapie
Bulletin de l'Union Internationale
contre la Tuberculose XXIV 3-4

EVEN (R), SORS (Ch), DELAUDE (A), ROUJEAU (J),
TROCME (Y) et COMMARE (G)

Place des hormones hypophyso-surréna-
les dans le traitement de la tuberculose
Revue de la Tuberculose Tome 19 N° 12
Toute bibliographie antérieure dans ce
rapport.

GERNEZ-RIEUX (Ch), WAREMBOURG (H) et
PAUCHANT (M)

La corticothérapie surrénale dans le
traitement de la tuberculose
Masson Editeur (Bibliographie)

GRAY (Ch)

Etudes cliniques des corticoïdes uri-
naires
Exposés annuels de Biochimie Médicale
1956

HUIS IN'T VELD (L.G)

Les 17-Cétostéroïdes neutres dans
l'urine - Leur signification pour le
diagnostic clinique
Exposés annuels de Biochimie Médicale
1956

OUVAROVA

Influence des hormones corticostéroïdes
sur l'inflammation tuberculeuse
Revue de la Tuberculose 1958 Tome XXII
N° 12

PINCUS (G)

Aspects du métabolisme des Stéroïdes
hormonaux
Actualités Biochimiques N° 19

ROMANI (J-D)

Une technique de dosage des corticoï-
des urinaires totaux
Presse Médicale 65ème année N° 27

ROUJEAU (J)

La sécrétion surrénale chez les tuber-
culeux soumis à des cures continues ou
discontinues d'ACTH
Revue de la Tuberculose : Tome XXII
N° 5-6

ROUJEAU (J) et COMMARE (G)

Etude biologique de la surrénale des
tuberculeux soumis à de longues cures
d'ACTH
Revue de la Tuberculose Tome XXI N° 6

S E R M E N T

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

